

PUB-NO: DE004110087A1  
DOCUMENT- DE 4110087 A1  
IDENTIFIER:  
TITLE: Benfotiamine-contg. pharmaceutical for topical use - is for treating e.g. rheumatic disorders, sciatica, lumbago, migraine etc. and other disorders beneficially affected by vitamin=B  
PUBN-DATE: October 1, 1992

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
WOERWAG, FRITZ DR	DE
HALLER, CLAUS-PETER DR	DE
CLASSEN, HANS-GEORG PROF DR	DE

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
WOERWAG FRITZ DR	DE

APPL-NO: DE04110087

APPL-DATE: March 27, 1991

PRIORITY-DATA: DE04110087A (March 27, 1991)

INT-CL (IPC): A61K009/06 , A61K009/107 , A61K009/12 , A61K009/127

EUR-CL (EPC): A61K009/127 , A61K031/675 , A61K031/51

ABSTRACT:

A pharmaceutical contg. Benfotiamin has the Benfotiamin taken up in and distributed throughout a carrier and is applied topically to the skin. USE/ADVANTAGE - The pharmaceutical can be used to treat rheumatic disorders, general joint and muscle pains, root irritant syndrome of the spinal column, HWS-syndrome, shoulder-arm-syndrome, symptoms resulting from polyarthritits, tennis elbow, stiff neck, lumbago, sciatica, disc pain, arthroses, polyneuropathy, neuritis, migraines, neuralgia, shingles, facial paralysis. Benfotiamin is a lipid soluble analogue of vitamin B1. By applying it topically to the body parts affected, where it is then converted into thiamin or coçarboxylase, it is possible to achieve targetted local action. As the transport route is shorter than that when applied in the form of e.g., dragees, less thiamine is produced before the Benfotiamin reaches the affected part of the body and the cells to be treated, thus the action due to thiamine is maximised



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 41 10 087 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**A 61 K 9/127**  
A 61 K 9/107  
A 61 K 9/12  
A 61 K 9/06

⑳ Aktenzeichen: P 41 10 087.5  
㉑ Anmeldetag: 27. 3. 91  
㉒ Offenlegungstag: 1. 10. 92

DE 41 10 087 A 1

㉗ Anmelder:

Wörwag, Fritz, Dr., 7000 Stuttgart, DE

㉘ Vertreter:

Witte, A., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Weller, W., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte; Hilgenfeldt, A., Dr.,  
Rechtsanw., 7000 Stuttgart

㉚ Erfinder:

Wörwag, Fritz, Dr., 7000 Stuttgart, DE; Haller,  
Claus-Peter, Dr., 7016 Gerlingen, DE; Classen,  
Hans-Georg, Prof. Dr., 7000 Stuttgart, DE

㉜ Benfotiaminhaltiges Arzneimittel und dessen Verwendung

㉝ Ein Arzneimittel enthält Benfotiamin. Zur lokalisierten Anwendung und Erzielung einer rascheren Wirkung bei gleichzeitig geringeren Wirkstoffmengen wird vorgeschlagen, daß das Benfotiamin in einem Träger verteilt aufgenommen ist und äußerlich auf die Haut appliziert wird.

DE 41 10 087 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, enthaltend Benfotiamin, sowie dessen Verwendung.

Benfotiamin (S-Benzoylthiamin-O-Monophosphat) ist ein lipidlösliches Analogon des Vitamin B<sub>1</sub>. Die Symptome von Vitamin B<sub>1</sub>-Mangel sind Appetitlosigkeit, Erbrechen, Resorptionsstörungen, Müdigkeit, Lähmungen und psychische Veränderungen wie Gedächtnisschwund, Verwirrtheit, Depressionen. Diese Mangelercheinungen sind als sogenannte Beri-Beri-Krankheit bekannt. Vitamin B<sub>1</sub>, als wasserlösliches Vitamin, ist als Arzneimittel deswegen nicht so gut zur Behandlung dieser Vitamin B<sub>1</sub>-Mangelzustände geeignet, da es nur eine begrenzte Bioverfügbarkeit (nur ca. 5% einer oralen Gabe werden resorbiert) und Retention besitzt. Daher muß Vitamin B<sub>1</sub> ggf. in sehr hohen Dosen zugeführt werden.

Es ist bereits bekannt, das lipidlösliche Analogon des Vitamin B<sub>1</sub>, nämlich das Benfotiamin in Form von Dragees zu verabreichen, um eine gegenüber dem wasserlöslichen Vitamin B<sub>1</sub> verbesserte Resorption im Darmtrakt zu erreichen. Benfotiamin wird nach Aufnahme im Zellsystem gespalten und der eigentliche Wirkstoff, nämlich das Thiamin freigesetzt.

Nachteilig bei der bekannten Applikationsweise ist, daß durch die orale Verabreichung eine lokalisierte Zuführung nicht möglich ist. Es muß daher eine solche Dosis verabreicht werden, daß an der Stelle, an der beispielsweise ein Vitamin B<sub>1</sub>-Mangel beseitigt werden soll oder eine therapeutisch notwendige Konzentration vorhanden sein soll, ausreichend Benfotiamin vorhanden ist, um in den Wirkstoff Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>) gespalten zu werden. Soll beispielsweise eine durch Vitamin B<sub>1</sub>-Mangel verursachte schmerzhafte Entzündung eines Fußgelenkes behandelt werden, so muß ausreichend Benfotiamin verabreicht werden, um sicherzustellen, daß nach Resorption im Darmtrakt an der zu behandelnden Stelle ausreichend Benfotiamin vorhanden ist, das dann in Thiamin aufgespalten wird und als Wirkstoff zur Verfügung steht. Dabei wird selbstverständlich vom Organismus das resorbierte Benfotiamin nicht nur an diese Stelle transportiert, sondern über den gesamten Organismus verteilt. Dadurch findet auch in Zellen, in denen an sich kein Vitamin B<sub>1</sub>-Mangel vorhanden ist, eine Aufspaltung des Benfotiamins unter Freisetzung von Thiamin statt, obwohl dies in den entsprechenden Zellen nicht notwendig ist. Eine erhöhte Vitamin B<sub>1</sub>-Zufuhr im Körper äußert sich durch einen äußerst unangenehmen Körpergeruch.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist, diese Nachteile zu überwinden und ein Arzneimittel der eingangs genannten Art zu schaffen, das lokalisiert verwendbar ist.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch ein Arzneimittel gelöst, bei dem das Benfotiamin in einem Träger verteilt aufgenommen ist, und äußerlich auf die Haut appliziert wird.

Durch die Aufnahme des Benfotiamin in einem Träger kann die beispielsweise daraus resultierende Salbe oder Creme lokalisiert auf solche Hautbezirke aufgebracht werden, unter denen die zu behandelnden Körperpartien angeordnet sind. Der Träger hält das Benfotiamin an Ort und Stelle und eröffnet die Möglichkeit, daß das Benfotiamin durch die Haut dringt und in das darunter gelegene Zellsystem eindringt. In dem Zellsystem findet eine Dephosphorylierung durch zelleigene Phosphatasen zu S-Benzoylthiamin (SBT) statt. Danach

wird SBT durch enzymatische Debenzoylierung zu Thiamin, das seinerseits durch Thiaminkinase in die stoffwechselaktive Cocarboxylase umgewandelt wird.

Es wurde festgestellt, daß das Fehlen ausreichender Cocarboxylase-Mengen in erkrankten Bereichen zu einer Anreicherung intermediärer Abbauprodukte wie Pyruvat, Lactat und Ketoglutarat führt. Dadurch entstehen Entzündungen, die mit Schmerzen verbunden sind. Benfotiamin hemmt, nach Penetration der Haut und Umwandlung zur Cocarboxylase, die Kummulation dieser toxischen Stoffe. Untersuchungen haben ergeben, daß eine antinozizeptive Wirkung erzielt wird, d. h. durch das Thiamin werden Schmerzrezeptoren belegt und dadurch die Vermittlung der Schmerzempfindung gehindert.

Das Einbringen des Benfotiamins in den Träger schafft nunmehr die Möglichkeit, lokal gezielt Benfotiamin über die Haut in die zu behandelnden Körperpartien zu überbringen, woraufhin dann dieses in den Wirkstoff Thiamin bzw. Cocarboxylase umgewandelt wird. Die Vorteile bestehen nicht nur darin, daß eine lokalisierte Anwendung möglich ist, sondern auch dazu, daß aufgrund des besonderen Penetrationsmechanismus und nachfolgender Freisetzung des Thiamins eine wesentlich raschere Zuführung des Wirkstoffes zur zu behandelnden Stelle möglich ist. Ferner ist zugleich möglich, im Vergleich zu der Applikationsform von Dragees gesehen, insgesamt wesentlich weniger Benfotiamin anzuwenden, da auf dem relativ kurzen Transportweg zwischen Haut und den zu behandelnden Körperpartien nur ein relativ geringer Anteil des Benfotiamins bereits zu Thiamin umgewandelt wird, bevor es die tatsächlich zu behandelnden Zellbereiche erreicht. Der Umwandlungsmechanismus von Benfotiamin zu Thiamin findet in den Zellen ja unabhängig davon statt, ob ein Krankheitsbild vorherrscht oder nicht, d. h. eine solche Umwandlung findet bei oraler Verabreichung bereits unmittelbar nach Aufnahme in das Zellsystem des Magen-Darm-Traktes statt. Es muß dann sichergestellt sein, daß am eigentlichen Behandlungsort dann noch ausreichend Benfotiamin vorhanden ist, um an Ort und Stelle in die Wirkstoffe Thiamin bzw. Cocarboxylase umgewandelt zu werden. Durch die äußerliche Anwendung werden diese Nachteile überwunden und auch die Begleiterscheinungen des unangenehmen Körpergeruches bei hohen Vitamin B<sub>1</sub>-Verabreichungen beseitigt. Der topisch analgetische und antiphlogistische Effekt, der mit der erfindungsgemäßen äußeren Verabreichung erzielt wird, ist mit rascher Wirkung, mit lang anhaltender Wirkung, lokal begrenzt und im Vergleich zur oralen Verabreichung mit wesentlichen geringeren Benfotiaminmengen zu erreichen.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist der Träger ein salbenförmiger lipophiler Träger.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß das Arzneimittel in Form einer Salbe oder einer Creme vorliegt, die einfach handhabbar und auf der menschlichen Haut gut haftend aufbringbar oder in diese einmassierbar ist. Das Benfotiamin kann dabei beispielsweise als Feststoff feinstverteilt in der lipophilen Trägermatrix verteilt sein. Ein Einmassieren des salben- oder cremeartigen Trägers verkürzt die Penetrationsphase.

In einer besonderen Ausgestaltung der Erfindung enthält der Träger Liposomen, in deren wäßrigem Innenraum das Benfotiamin enthalten ist.

Unter Liposomen versteht man kugelförmige Gebilde aus einer oder mehreren konzentrischen Lipid-Doppelschichten mit wäßrigem Innenraum. Derartige Bläs-

chen lassen sich durch mechanische Feinstverteilung von Phospholipiden (z. B. Lecithin) in wäßrigen Medien herstellen. Die jetzt vorgeschlagene Maßnahme, nämlich das Benfotiamin in die wäßrige Phase im Innenraum der Liposomen einzubringen, hat den erheblichen Vorteil, daß das Benfotiamin an sich relativ sicher vor äußeren Einflüssen geschützt in den lipophilen Träger aufgenommen ist. Ferner hat diese Maßnahme den erheblichen Vorteil, daß die Liposomen sehr rasch durch die Hautpartien penetrieren und erst in den körpereigenen Zellen unterhalb der Haut das Benfotiamin freigeben. Somit ist eine rasche gezielte Zuführung des Benfotiamins in die zu behandelnden Körperpartien zu bewerkstelligen. Nach Freisetzen des Benfotiamins kann dann in den Zellen der zuvor beschriebene Umwandlungsmechanismus zu Thiamin und Cocarboxylase stattfinden. Diese Maßnahme hat nun den weiteren erheblichen Vorteil, daß das Benfotiamin nahezu vollständig, unzerlegt und in den Liposomen eingekapselt den zu behandelnden Körperpartien zugeführt werden kann.

Dadurch ist eine weitere äußerst rasche und gezielte Behandlung mit relativ geringen Wirkstoffmengen möglich.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist der Träger ein lipophober Träger, der Detergentien enthält, die eine Verteilung des Benfotiamins in der lipophoben Phase bewerkstelligen.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß über an sich bekannte Detergentien das Benfotiamin in einem lipophoben Träger aufnehmbar ist, so daß das Arzneimittel in etwa die Konsistenz einer Flüssigkeit einnimmt, die beispielsweise sehr rasch und gleichmäßig bei großflächiger Anwendung verteilt werden kann. Dabei können dann solche lipophoben Träger vorgesehen werden, die zum größten Teil alsbald nach Aufbringen auf der Haut verdampfen, so daß auf der Haut eine filmartige Schicht ausgebildet wird. Dies ist beispielsweise wünschenswert, falls die Hautbereiche, unmittelbar nach Applikation des Arzneimittels, wieder durch Kleidungsstücke bedeckt werden sollen, ohne daß diese dann an den Hautbereichen kleben und dadurch Unannehmlichkeiten bereiten.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird das Arzneimittel in Form eines Aerosols appliziert.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß das Arzneimittel rasch und einfach auf die Haut aufgebracht werden kann. Dabei kann das Benfotiamin als Suspension in einem unter Druck verflüssigten Gas als Treibmittel aufgenommen sein und bei der Freigabe des Treibmittels als feinstverteilter Feststoff auf den Körper aufgetragen werden. Es ist auch möglich, das Benfotiamin in lipophiler oder lipophober Phase in dem Treibmittel aufzunehmen, so daß nach Auftreffen des Aerosols der Träger samt Benfotiamin als feinstverteilter filmartiger Überzug auf der Haut aufgebracht ist.

Untersuchungen haben ergeben, daß ein solches Arzneimittel zur Behandlung folgender Krankheiten herangezogen werden kann, nämlich rheumatische Beschwerden, allgemeine Gelenk- und Muskelbeschwerden, Wurzelreizsyndromen der Wirbelsäule, HWS-Syndrom, Schulter-Arm-Syndrom, Symptomen bei Polyarthritiden, Tennisarm, steifer Hals, Hexenschuß, Ischias, Bandscheibenbeschwerden, Arthrosen, Polyneuropathien, Neuritiden, Migräne, Neuralgien, Gürtelrose, Facialislähmung.

Bei all diesen Verwendungen wird das im salbenförmigen Träger aufgenommene Benfotiamin auf die entsprechenden Hautpartien im Bereich der erkrankten

Körperteile aufgetragen und kann sehr rasch und gezielt seine Wirkung, meist bereits nach wenigen Minuten entfalten.

Es versteht sich, daß die vorstehend genannten und die nachstehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in der angegebenen Kombination, sondern auch in anderen Kombinationen oder in Alleinstellung einsetzbar sind, ohne den Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verlassen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand einiger ausgewählter Ausführungsbeispiele näher beschrieben und erläutert:

#### Beispiel 1

5,0 g Benfotiamin werden in an sich bekannter Weise in 95,0 g Unguentum emulsificans eingebracht.

Die daraus resultierende Salbe wird auf der Haut eingegeben und es wurde bei den nachfolgenden Krankheitsbildern bereits nach wenigen Minuten eine erhebliche Linderung der Schmerzen festgestellt: Rheumatischen Beschwerden, allgemeinen Gelenk- und Muskelschmerzen, Wurzelreizsyndromen der Wirbelsäule, HWS-Syndrom, Schulter-Arm-Syndrom, Symptomen bei Polyarthritiden, Tennisarm, steifer Hals, Hexenschuß, Ischias, Bandscheibenbeschwerden, Arthrosen, Polyneuropathien, Neuritiden, Migräne, Neuralgien, Gürtelrose, Facialislähmung.

#### Beispiel 2

Es wird eine wäßrige gesättigte Lösung an Benfotiamin hergestellt, wobei zum Erhöhen der Löslichkeit die wäßrige Phase auf pH 8 eingestellt wird.

Anschließend wird die wäßrige Phase mit Lecithin versetzt und unter starkem Rühren und zugleich Anwendung von Druckstößen auf die Flüssigkeit eine Emulsion hergestellt, in der kugelförmige Gebilde vom Durchmesser im Bereich von 25 nm bis 1 µm vorhanden sind. Die kugelförmigen Liposomen schließen eine wäßrige Phase ein, in der Benfotiamin enthalten ist. Je nach Menge der Zugabe an Lecithin wird eine mehr salben- oder mehr cremeartige Emulsion erhalten.

Die erhaltene Emulsion wird, wie unter Beispiel 1 beschrieben, auf entsprechende Hautpartien eingegeben, wobei dieselben unter Beispiel 1 beschriebenen Krankheitsbilder vorhanden waren.

Es wurde durchweg eine noch raschere Wirkung erzielt.

#### Patentansprüche

1. Arzneimittel, enthaltend Benfotiamin, dadurch gekennzeichnet, daß das Benfotiamin in einem Träger verteilt aufgenommen ist und äußerlich auf die Haut appliziert wird.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger ein salbenförmiger, lipophiler Träger ist.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger Liposomen enthält, in deren wäßrigem Innenraum das Benfotiamin enthalten ist.
4. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger ein lipophober Träger ist, der Detergentien enthält, die eine Verteilung des Benfotiamins in der lipophoben Phase bewerkstelligen.

5. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines Aerosols appliziert wird.

6. Verwendung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung von Krankheiten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus rheumatischen Beschwerden, allgemeinen Gelenk- und Muskelschmerzen, Wurzelreizsyndromen der Wirbelsäule, HWS-Syndrom, Schulter-Arm-Syndrom, Symptomen bei Polyarthritikern, Tennisarm, steifer Hals, Hexenschuß, Ischias, Bandscheibenbeschwerden, Arthrosen, Polyneuropathien, Neuritiden, Migräne, Neuralgien, Gürtelrose, Facialislähmung.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65